Aus dem Laboratorium der Chirurgischen Klinik
(Prof. Dr. G. Hegemann) und der Abteilung Urologie (Prof. Dr. A. Sigel) der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

# Die Nephrolithiasis des Kindes

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von

Peter Hild
aus Neustadt/Donau

1974 № 196

Aus dem Laboratorium der Chirurgischen Klinik
(Prof. Dr. G. Hegemann) und der Abteilung Urologie (Prof. Dr. A. Sigel) der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

# Die Nephrolithiasis des Kindes

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von

Peter Hild
aus Neustadt/Donau

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. L. Demling

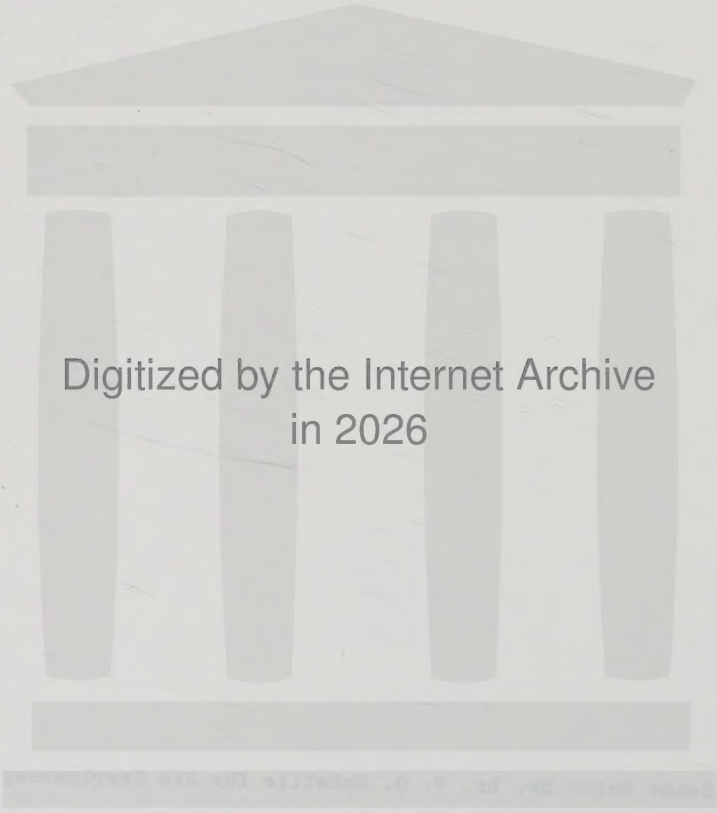
Referent: Priv.-Doz. Dr. Dr. P.O. Schwille

Korreferent: Prof. Dr. A. Sigel

Tag der mündlichen Prüfung: 13. August 1974

In Dankbarkeit
A. und Th. Sturm

Ich danke Herrn Dr. Dr. P. O. Schwille für die Überlassung des Themas und für die jederzeit gewährte Hilfe.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41540301_0004

INHALTSÜBERSICHT


| | | Seite |
|---|---|---|
| I. | Einführung und Problemstellung | 1 |
| II. | Vorkommen in verschiedenen geographischen Regionen | 6 |
| III. | Epidemiologische Faktoren im Zusammenhang mit kindlichen Harnsteinleiden | 10 |
| IV. | Kindliche Steinerkrankung als Ausdruck definierter Stoffwechselstörungen | 14 |
| | 1. Hypercalciurie | 14 |
| | 2. Zystinurie | 18 |
| | 3. Chronisch-idiopathische tubuläre Azidose | 19 |
| | 4. Primärer Hyperparathyreoidismus | 22 |
| | 5. Xanthinurie | 23 |
| V. | Oxalat-Nephrolithiasis | 26 |
| VI. | Infekt-bedingte Nephrolithiasis | 30 |
| VII. | Klinisch-chemische Diagnostik | 38 |
| | 1. Stoffwechselkonstellation des Urins | 38 |
| | 2. Funktionsprüfungen | 43 |
| VIII. | Zusammenfassung | 47 |
| IX. | Literaturverzeichnis | 49 |

# I. EINFÜHRUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Als Nephrolithiasis wird die Bildung von Steinen in der Niere, im Nierenbecken, im Harnleiter und in der Blase bezeichnet.

Die Größe der Steine variiert von Reiskorngröße bis zum sog. Ausgußstein, der das gesamte Nierenbecken ausfüllen kann. Auch Solitärsteine in der Blase erreichen manchmal beachtliche Größen.

## Aufbau und äußere Form

Jeder Harnstein besteht aus kristallinen Elementen, die in eine organische Steinmatrix eingelagert sind. Nach Boshamer (8) soll der Anteil der organischen Steinmatrix, die aus Uromukoiden besteht, etwa 1-5 Prozent betragen, der kristalline Anteil etwa 95-99 Prozent. Der Zusammensetzung entsprechend unterscheidet man Calciumoxalat-, Calciumphosphat-, Magnesium-Ammoniumphosphat-, Harnsäure-, Xanthin- und Zystinsteine.

Calciumoxalatsteine kommen in zwei Formen vor: der Monohydratform un der selteneren Dihydratform. Die erste Art ist durch die sog. Maulbeerform mit rauher höckeriger Oberfläche und grauer bis weißlicher Farbe gekennzeichnet. Die Dihydratform ist an den scharfkantigen und zackig vorspringenden Kristallen zu erkennen. Die Oxalatsteine

weisen einen regelmäßigen Schichtaufbau mit starker radiärer Streifung auf. Sie sind am häufigsten und stellen die härtesten Konkremente dar. Sie können bis hühnereigroß werden, kommen jedoch meist als kleine Steine vor.

Phosphatsteine findet man in drei Arten:

1. Tricalciumphosphat: chemisch entspricht es der anorganischen Knochensubstanz (Apatit)
2. Calciumhydrogenphosphat (Brushit)
3. Ammoniummagnesiumphosphat (Struvit)

Sie haben eine weiße Farbe, bröckelige Konsistenz, glatte bis leicht rauhe Oberfläche und eine uneinheitliche Form. Ammoniummagnesiumphosphatsteine entstehen immer infolge Harnwegsinfektionen mit Bakterien, die Harnstoff spalten können (Ureaseproduktion); letztere sind meist Keime der Gattung Proteus, Pseudomonas und Coli-Varietäten (selten).

Uratsteine weisen eine gelbe bis rostbraune Farbe auf, eine konzentrische Schichtung und haben eine harte Konsistenz. Sie sind meist rund oder oval und haben eine leicht gerauhte Oberfläche.

Zystinsteine sind glatt, wachsartig und von radiärem Aufbau. Bei Luftzutritt schlägt die Farbe von bernsteingelb ins grünliche um.

Xanthinsteine kommen selten vor. Sie sind hart, erscheinen gelb bis rötlich und leicht aufgerauht.

Tabelle 1: Chemische Zusammensetzung und Gliederung
(in Anlehnung an Boshamer (8))

| Gruppe I: Calciumhaltige Steine | | |
|---|---|---|
| Substanz | Formel | Int. Bezeichnung |
| Calciumoxalatmonohydrat | $CaC_2O_4 \ H_2O$ | Whewellit |
| Calciumoxalatdihydrat | $CaC_2O_4 \ H_2O$ | Weddellit |
| Hydroxylapatit | $Ca_5(PO_4)_3OH$ | Hydroxylapatit |
| Carbonatapatit | $Ca_{10}(PO_4)_6CO_3$ | Calcit |
| Calciumhydrogenphosphat | $CaHPO_4 \ 2H_2O$ | Brushit |
| Calciumorthophosphat | $Ca_3(PO_4)_2$ | Whitlockit |
| Calciumsulfathydrat | $Ca_3SO_4 \ 2H_2O$ | Gips |

| Gruppe II: Tripelphosphatsteine | | |
|---|---|---|
| Substanz | Formel | Int. Bezeichnung |
| Magnesiumammoniumphosphat | $MgNH_4PO_4 \ 6H_2O$ | Struvit |

| Gruppe III: Organische Steine | |
|---|---|
| Substanz | Formel |
| Harnsäure | $C_5H_4N_4O_3$ |
| Ammoniumurat | $NH_4C_5H_3N_4O_3$ |
| Zystin | $C_6H_{12}N_2O_4S_2$ |
| Xanthin | $C_5H_4N_4O_2$ |

| Gruppe IV: Fibrin-, Eiweiß- oder Matrixsteine |
|---|
| "Steine", die nur aus Gerüstsubstanz bestehen |

Etwa 3 Prozent aller Harnsteinkranken sind gegenwärtig Kinder. Aberle (1) gibt eine Zahl von 3,1 Prozent an; Götzen (24) spricht von einer Beteiligung von 2,2 Prozent und Zvara von 3,5 Prozent (58). In den letzten Jahren wurde allgemein ein Anstieg von Rezidivfällen beobachtet.

Formalgenese der kindlichen Harnsteinbildung

1. Kristallisationstheorie: Gemäß dieser Theorie bildet sich der Stein aus gefällten Harnsalzen, die sich an kolloidalem Eiweiß niederschlagen. Entscheidend ist hierbei das Überschreiten einer oberen Sättigungsgrenze für im Urin gelöste Calciumsalze der Oxal- bzw. Phosphorsäure.
2. Matrixtheorie: Hierbei sollen im Urin zuerst Eiweißsubstanzen (sog. Uromukoide) auftreten. Sie bilden das Gerüst für die Einlagerung von Calciumsalzen. Bei der Steinbildung werden wahrscheinlich Übersättigung und Präsenz von Matrixsubstanzen zusammenwirken. Ob eine pathologische Übersättigung des Harns mit Harnsalzen immer Voraussetzung für die Steinbildung ist, kann bisher nicht endgültig beurteilt werden. Während des Wachstums eines clciumhaltigen Steines besteht häufig eine Hypercalciurie. Die Ausscheidung von Uromukoiden ,die den Grundbestandteil der organischen Steinmatrix darstellen, ist nach neueren Untersuchungen erhöht (5). Frühere Beobachtungen sprechen von einer bis zu vierzehnfachen

Steigerung (8).

Treffen diese Eiweißbestandteile im distalen Tubulusbereich, in dem die Urinkonzentration durch Wasserentzug stattfindet, auf Mikrolithen und Sphärolithen (Kristalle), so erhöht sich die Gefahr der Steinbildung wesentlich. Harnwegsinfektionen und Darmerkrankungen fördern die Steinbildung zusätzlich (56).

3. Inhibitortheorie: Die experimentellen Arbeiten der letzten Jahre zeigen, daß zumindest die Oxalatsteinbildung auch durch das Fehlen einer Hemmsubstanz der Auskristallisation von Calciumsalzen der Oxalsäure denkbar ist. Über die chemische Natur und Charakteristik der renalen Ausscheidung dieses Hemmkörpers kann noch keine endgültige Aussage getroffen werden (Robertson und Peacock (42a)).

Aufgabe der vorliegenden Arbeit soll sein, einen Überblick über Vorkommen, Häufigkeit und Ätiologie der Steinbildung im Kindesalter zu geben. Außerdem sollen einige Erkrankungen mit sekundärer Harnsteinbildung beschrieben werden.

## II. VORKOMMEN IN VERSCHIEDENEN GEOGRAPHISCHEN REGIONEN

Bestimmte Regionen der Erde gelten seit altersher als sogenannte Steingebiete. Dazu zählen z. B. Ägypten (Mumiensteine), Mesopotamien, Südchina, Siam, Nordwestindien und der Wolgadistrikt, ferner Ungarn, Dalmatien und Süditalien (8) (45). Im vorigen Jahrhundert gab es auch Gegenden in Nordamerika und Westeuropa, in denen Blasensteinleiden bei Kindern gehäuft auftraten. Die Zahl der jungen Steinpatienten ist seither kontinuierlich zurückgegangen. Darüber geben die Arbeiten von Lett (39) und Twinem (53) Aufschluß: Twinem untersuchte am New York Hospital die Blasensteinfälle im Zeitraum von 1820 bis 1937. Dabei ergab sich, daß die Zahl der Steinpatienten unter 30 Jahren von 83,3 Prozent zu Beginn (1820) auf 10,9 Prozent (1937) zurückging. Ein ähnliches Ergebnis brachte die Untersuchung von Lett.

Um das Problem der geographisch unterschiedlichen Häufigkeit des kindlichen Harnsteinleidens zu erhellen, sind bereits viele Hypothesen erstellt worden. In der Zeit zwischen 1910 und 1960 kam noch das Phänomen der Abnahme der Steinkrankheit in Amerika und Westeuropa hinzu. Dieser Vorgang vollzog sich bemerkenswerterweise während eines Zeitraums, in welchem in diesen Ländern die Industrialisierung stattfand. Der Einfluß der Ernährung auf die Steinbildung wird heute nicht mehr be-

stritten, wie die gegenwärtige gewaltige Zunahme dieses Leidens unter kalorienreichem Luxuskonsum beweist. Klimatische Faktoren, soweit diese eine Austrocknung des Körpers und damit verbunden größere Flüssigkeitsverluste betreffen, die Art der Säuglingspflege und der Zeitpunkt der Umstellung von Milchnahrung auf Trockenkost scheinen ebenfalls eine Rolle zu spielen.

Abb. 1: Die Steingebiete der Welt
(aus Bass and Emanuel (4))

Die Tabellen 2, 3 und 4 stützen sich auf Angaben von Aberle (1), Boshamer (8), Götzen (24), Hager und Magath (26).

Tabelle 2: Westeuropa und Amerika

| Autor | Gebiet | Anzahl d. untersuchten Fälle | Anzahl d. Kinder in Prozent |
|---|---|---|---|
| Aberle | Österreich | 1832 | 3,1 |
| Durand | Frankreich | 947 | 1,5 |
| Götzen | Deutschland | 1245 | 2,2 |
| Hager/ Magath | Nordamerika | 2195 | 1,63 |

Tabelle 3: Steingebiete

| Autor | Gebiet | Anzahl d. Kinder in Prozent |
|---|---|---|
| Taner | Türkei | 50 |
| Gary/Drückmann | Palästina | 68 |
| Noble | Siam | 22 |
| Schneider | Siam | 32 |
| Thompson | Südchina | 25 |
| Weischer | Schantung-China | 35 |
| Assendelft | Wolgadistrikt | 55 |

Tabelle 4: Beteiligung von Lithiasiserkrankungen am Sektionsgut (Campell (13), Hager und Magath (26), Willnow (56))

| Autor | Anzahl d. Kindersektionen | Anzahl d. Lithiasiserkr. in Prozent |
|---|---|---|
| Willnow | 1581 | 1,11 |
| Campell | | 0,06 |
| Hager/Magath | 2195 | 1,63 |

## III. EPIDEMIOLOGISCHE FAKTOREN IM ZUSAMMENHANG MIT DEM KINDLICHEN HARNSTEINLEIDEN

Die Beziehungen zwischen Steinbildung und verschiedenen Krankheiten, Vererbung, Disposition etc., sind mannigfaltig.

Wie in der Betrachtung der geographischen Verteilung bereits angeführt wurde, soll die Ernährung in gewisser Weise für die Steinbildung verantwortlich sein. Von manchen Autoren werden Vitamin-A-Mangel, einseitige Ernährung oder toxische Faktoren angeschuldigt. In diesem Zusammenhang ist die Beobachtung anzuführen, daß in Notzeiten und im Krieg die Häufigkeit des Harnsteinleidens absank. Ferner konnte man einen Rückgang des für die endemische Steinform charakteristischen Solitärsteines in der Blase feststellen in Gebieten, deren Lebensstandard sich im Zuge der industriellen Entwicklung verbesserte (Westeuropa und Nordamerika).

Bei bestimmten Stoffwechselkrankheiten, wie z. B. der Zystinurie oder Zystinose, ist eine erbliche Übertragung nachweisbar.

Nach Willnow (56) besteht ein direkter Zusammenhang zwischen Darmerkrankungen und Steinbildung. Eine Bakterienausschwemmung in die Blutbahn kann zu einer hämatogenen Pyelonephritis und weiter zur Entstehung sog. entzündungsbedingter Steine führen. Als Beispiel

nennt Boshamer (8) die Osteomyelitis.

Sogenannte "Immobilisationssteine" entstehen bei längerer Krankheitsdauer mit Bettlägerigkeit. Entscheidend für die Steingenese in diesem Falle sind eine temporäre Störung des Calciumstoffwechsels (Hypercalcämie und -calciurie), erschwerter Harntransport infolge Bewegungsmangel und eine vermehrte Sekretion von Uromukoid. Ferner wird durch die eingeschränkte Muskeltätigkeit und verringerte Belastung des Bewegungsapparates die Osteoblastentätigkeit reduziert, während die Aktivität der Osteoklasten andauert. Die Folge ist eine Demineralisation bzw. vermehrte renale Calcium-Ausscheidung (Hypercalciurie). Die Urinstase und aufsteigender Harnwegsinfekt spielen dabei auch eine Rolle.

Eine verstärkte Osteolyse im Verlauf definierter Krankheitsbilder: Tumoren mit Skelettbefall, Leukämien, endokrine Erkrankungen, verstärkt ebenfalls die renale Calciumausscheidung. Auch Krankheiten, die relativ selten sind, stehen in enger Verbindung zum Calciumstoffwechsel und damit indirekt zur Steinbildung. Dazu gehört das Milch-Alkali-Syndrom, auch Burnett-Syndrom genannt, das unter anderem durch eine Hypercalcämie und Hypercalciurie, einen erhöhten Serumphosphatspiegel und eine Nephrocalcinose, gekennzeichnet ist, oft verbunden mit schweren Nierenschädigungen bzw. Unfähigkeit den Urin zu konzentrieren.

Bei der Nephrocalcinose sind Kalksalze in den Tubulusepithelien, im Lumen der Tubuli und im interstitiellen Gewebe abgelagert; sie gilt als Vorläuferin der Urolithiasis. Hypercalciurie kann auch bei Vitamin-D-Intoxikation auftreten. Naturgemäß sind Kinder mit rachitischen Mangelerscheinungen und deshalb notwendiger Vitamin-D-Behandlung häufig betroffen. Zu erwähnen wäre noch der Diabetes renalis, auch idiopathisches de Toni-Debré-Fanconi-Syndrom genannt, das Boeck'sche-Sarkoid, das Plasmozytom, Knochenmetastasen maligner Tumoren, die allesamt den Knochenstoffwechsel stark beeinflussen können, wobei die auslösende Ursache im Einzelfall aber sehr verschieden sein kann.

Für etwa die Hälfte aller kindlichen Steinerkrankungen kann man heute eine ätiologische Erklärung finden. Die Gründe sind in metabolischen oder urodynamischen Ursachen zu finden. Steinerkrankungen unklarer Natur, werden als "idiopathische" Steine bezeichnet, oder als "endemisch", wenn ihr Auftreten lokalisierbar ist. Die Kategorie der idiopathischen Steine ist klinisch in zwei Gruppen zu teilen:

a) Solitäre Calciumoxalatsteine im sterilen Harn, die meist spontan abgehen. Bleiben sie liegen, entstehen oft erhebliche Verschwielungen und Veränderungen des gesamten Hohlsystems.

b) Im infizierten Harn finden sich meist multiple und beidseitig lokalisierte Steine, die häufig schon vor

dem zweitem Lebensjahr auftreten.

Bei der Analyse findet man Phosphat-Konkremente. Man nimmt als Ursache eine Dehydratation im frühen Kindesalter an. Etwa 1/3 der Erkrankungen an Urolithiasis in Mitteleuropa wird auf eine Harnwegsmißbildung zurückgeführt (1), obwohl die angegebenen Prozentsätze erheblich schwanken (1) (45) (51).

Als häufigste Ursache für die Abflußstörung im Kindesalter werden Harnleitermündungsstenosen angesehen. Zahlreiche andere Anomalien, wie z. B. zu tiefe Mündung des Harnleiters (verschiedene Formen der Ektopie), entzündliche Adhäsionen, pathologische Blasenhalsveränderungen und Klappenbildungen disponieren ebenfalls zur Steinbildung. Infektionen durch Bakterien können eine Steinerkrankung auslösen oder eine bestehende nicht durch Infekt bedingte Harnsteinkrankheit verschlimmern. Die Steine bestehen meist aus Calciumphosphat, selten aus Calciumoxalat. Oft sind die Steine mit einem Phosphatmantel als Folge der Bakterieneinwirkung auf den Urin umgeben. Der Harn selbst bleibt so lange infiziert wie die Strömungsgeschwindigkeit des Harn geringer ist als die Verdopplungszeit der Bakterien, was auf die therapeutische Wichtigkeit einer ausreichend großen Diurese hinweist und auf die Notwendigkeit der Korrektur bestehender Harnwegshindernisse.

## IV. KINDLICHE STEINERKRANKUNG ALS AUSDRUCK DEFINIERTER STOFFWECHSELSTÖRUNG

Bei bestimmten Stoffwechselstörungen konnte eine Häufung von Steinerkrankungen beobachtet werden. Einige besonders wichtige Veränderungen sollen hier geschildert werden.

### 1. Hypercalciurie

Die idiopathische Hypercalciurie kommt beim Erwachsenen relativ häufig vor. Etwa 6 Prozent der Bevölkerung weisen erhöhte Urin-Calciumausscheidung auf (8). Diese allein genügt offenbar nicht, um Steine entstehen zu lassen. Zur Steinbildung kommt es, wenn noch andere Kausalfaktoren hinzukommen, wie Citratmangel, Fehlen des Inhibitors etc.. Es wurden bis jetzt nur wenige Fälle veröffentlicht, bei denen eine idiopathische Hypercalciurie nachweislich vorgelegen hatte. Die durchschnittliche Calciumausscheidung beim Kind liegt bei 2-3mg/kg/24 Std.. Die Werte schwanken erheblich und bis jetzt liegen nur wenige exakte Angaben über Untersuchungen bei Kindern vor. Nach Lelong und Mitarbeiter (38) liegt für Säuglinge die tägliche Calciumausscheidung bei 95 Prozent der untersuchten Kinder unter 5 mg/kg/24 Std.. Royer (45) schließt aus seinen Untersuchungen, daß eine Calciumausscheidung über 6 mg/kg/24 Std. oder 300 mg/1,73 $m^2$/24 Std. pathologisch ist und man von

einer Hypercalciurie sprechen darf. Werte zwischen 4 und 6 mg/kg/24 Std. oder 200 bis 300 mg/1,73 $m^2$/24 Std. sind verdächtig.

Die Konzentration des Serumcalciums und damit indirekt die renale Ausscheidung untersteht dem Regelkreis Parathormon ⟶ Blutcalcium ⟶ TCT[x] in Form eines negativen Rückkoppelungsmechanismus.

Bei der sogenannten idiopathischen Hypercalciurie finden sich meist normale Calciumwerte und normale bzw. leicht erniedrigte Phosphatwerte (sek. Hyperparathyreoidismus). Die alkalische Phosphatase ist gelegentlich erhöht. Die Zitratkonzentration im Serum als grobes Maß für komplex gebundenes Calcium ist ebenfalls unverändert. Über die Ursache der idiopathischen Hypercalciurie liegen verschiedene Annahmen vor:

1. Sie ist die Folge einer interstitiellen Nephritis mit verminderter Calcium-Rückresorption.
2. Infolge verstärkter intestinaler Calciumabsorption kommt es zur renalen Mehrausscheidung.
3. Es liegt eine tiefgreifende Störung der Tubuluszellen vor (metabolische Azidose, Aminosäurendiabetes etc.).

Zu hoher Calciumgehalt des Harns, ( > 6 mg/kg/24 Std.), führt zu spontanen Ausfällungen. Calcium ist an der initialen Kristallitbildung (Nukleation) aller anorganischen Harnkonkremente beteiligt (Ausnahme: Struvit).

[x] Thyreocalcitonin

Zum Wachstum eines calciumhaltigen Steines gehört meist eine Hypercalciurie, doch können sich auch bei normaler Calciumausscheidung Calciumsteine vergrößern, etwa wenn der Urin zu stark konzentriert wird (Antidiurese), alkalisch wird (Medikamentenwirkung), oder der Harnstrom behindert ist (Stase).

Tabelle 5: Abhängigkeit der Calciumausscheidung im Urin (mg/24 Std.) vom Alter und von der Calciumzufuhr in der Nahrung (nach Knapp (15))

| Ca-Zufuhr mg/24 Std. | 0-299 | 300-699 | 700-999 | 1000-1399 | 31400 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 -4 Jahren | | 41 | 47 | 53 | 62 |
| 5 -9 Jahren | 28 | 71 | 79 | 96 | 104 |
| 10-14 Jahren | 76 | 80 | 94 | 98 | 117 |
| 15-19 Jahren | 87 | 142 | 178 | 178 | 237 |

2. Zystinurie

Zystinurie und Zystinose sind erbliche Defekte des Aminosäurestoffwechsels. Die Bezeichnung ist insofern irreführend, als nicht nur der Zystinstoffwechsel bzw. die Zystinrückresorption in der Niere gestört ist, sondern auch die basischen Aminosäuren Lysin, Arginin und Ornithin nicht rückresorbiert werden können (Aminoacidurie). Neben dieser Transportstörung in der Niere läßt sich auch eine Transportstörung im Darm nachweisen (41). Letztere hat zur Folge, daß Lysin und Ornithin enteral durch Bakterien abgebaut werden. Die Decarboxilierungsprodukte Cadaverin und Putrescin werden im Harn ausgeschieden. Drei verschiedene Typen der Zystinurie werden durch allele Gene determiniert: Homozygot vererbt treten bei allen drei Zystin, Arginin, Lysin, Ornithin im Harn auf.
Typ 1: es fehlt die aktive Resorption dieser 4 Aminosäuren im Darm;
Typ 2: der Zystintransport ist quantitativ sehr stark eingeschränkt;
Typ 3: Arginin und Lysin können noch geringfügig resorbiert werden.

Beim heterozygoten Erbgang besteht beim Typ 1 normale Aminosäurenausscheidung, bei Typ 2 leichte und bei Typ 3 stark vermehrte Zystin- und Lysinausscheidung im Harn. Zur Steinbildung soll es aber nur bei Homozygoten kommen (11). Bei etwa der Hälfte der Patienten mit Zystinurie entstehen Zystinsteine.

Aberle (1) hat in seinem Patientengut von 56 steinkranken Kindern 3 Zystinsteinfälle. Dies entspricht einem Prozentsatz von 5,4 Prozent.

Nach Keyser und Smith (36) kommt auf 15 000 Kinder ein Kind, das an Zystinurie leidet. Zur Bildung von Zystinsteinen soll es nach den Untersuchungen dieser Autoren nur in 3-4 Prozent der Fälle kommen.

Zystinsteine entstehen durch die schlechte Löslichkeit des Zystins im sauren Harn. Im alkalischen Milieu ist Zystin gut löslich (pH > 8,0).

Zystinsteine sind schwach röntgenpositiv. Bei infiziertem Harn tritt jedoch zum reinen Zystin tertiäres Calciumphosphat, wodurch der Röntgenkontrast deutlicher wird.

3. Die chronisch-idiopathische tubuläre Azidose (Albright)

Die chronisch-idiopathische tubuläre Azidose zeigt sich als hyperchlorämische Azidose mit einer Erniedrigung des Bicarbonats, weniger des pH-Wertes im Blut. Im Urin liegt ein pH von 6,5-7,5 vor. Über die Ätiologie der Erkrankung besteht noch keine Übereinstimmung. Früher nahm man eine angeborene Stoffwechselanomalie mit einer Funktionsänderung der Carboanhydrase an. Dabei sind die Nierentubuli unfähig genügend Wasserstoffionen auszuscheiden. Gegenregulatorisch werden $Na^+$, $K^+$ und $Ca^{++}$ im Urin vermehrt ausgeschieden. Die Azidose zieht eine Verminderung dieser Mineralien im Skelett und Blut nach sich. Durch Kompen-

sation der Hypocalcämie über den Regelmechanismus: Serum-Calcium niedrig -- Parathormon hoch -- verstärkte Phosphatausscheidung, könnte die verringerte Phosphatrückresorption erklärt werden.

Für Royer besteht der primäre Defekt in der Unfähigkeit der Nierentubuli gegen einen Konzentrationsgradienten (Tubulusflüssigkeit) H-Jonen zu sezernieren.

Auf Grund neuerer Untersuchungen von Schwille (50) ist die Anacidogenese des Urins eine Folge des Ausfalls der Carboanhydrase der Tubuluszellen und eines refraktären Verhaltens der Gesamtheit der Nierentubuli gegenüber zusätzlicher Belastung mit sauren Valenzen und daraus resultierender metabolischer Azidose.

Nach Enzymuntersuchungen könnte die Störung innerhalb des Krebszyklus liegen (45). Die Ausscheidung von Zitrat ist hoch, jene von alpha-Ketoglutarsäure niedrig, der Zitratgehalt des Blutes ebenfalls. Es wurden aber bis jetzt nur wenige enzymatische Untersuchungen durchgeführt, die keine übereinstimmende Beurteilung ergaben. Charakteristisch für diese Erkrankung sind folgende Veränderungen:

1. Hypercalciurie;
2. Hyperzitraturie;
3. Hypokaliämie mit Hyperkaliurie;
4. Eingeschränktes Konzentrationsvermögen der Niere mit Polyurie;

5. Aminoazidurie und verminderte tubuläre Phosphatrückresorption;
6. Proteinurie

Die entscheidende für die Steinbildung disponierende Veränderung bei diesem Krankheitsbild sind wahrscheinlich die ersten beiden genannten Punkte und das hohe Urin-pH.

Die Hypozitraturie wurde zuerst von Harrison (27) beschrieben und bedeutet eine einschneidende biochemische Änderung, die sich nicht ohne weiteres - etwa durch orale Substitution - korrigieren läßt. Royer (45) schreibt, daß bei den von ihm beobachteten Fällen die Hypozitraturie von einer erhöhten Ausscheidung an alpha-Ketoglutarsäure begleitet war. Bei der Begleit-Hypercalciurie der Renalen Tubulären Azidose erreicht die Calciumausscheidung 10-20 mg/kg/die. Nephrocalcinose und Skelettveränderungen sind ohne diese nicht möglich.

Die Krankheit tritt beim Säugling und Kleinkind auf. Royer (45) fand unter fünf Kindern mit diesem Krankheitsbild drei Fälle mit Nephrocalcinose oder Harnsteinbildung. Schmid (48) konnte unter 99 kindlichen Steinpatienten einen Fall von Renaler Tubulärer Azidose beobachten.

Andere Autoren weisen auf ein gehäuftes familiäres Vorkommen hin, z. B. Huth, Jurow, Rubin (34) (35) (47). Pitts, Schulte und Smith (42) beobachteten innerhalb der gleichen Familie sieben Fälle von chronisch- idio-

pathischer tubulärer Azidose, die auf drei Generationen verteilt war.

4. Primärer Hyperparathyreoidismus

Der primäre Hyperparathyreoidismus (HPT) ist beim Kind selten. In den ersten Lebensjahren wird er vorwiegend durch eine Hyperplasie und ab dem Schulalter durch ein Adenom der Nebenschilddrüsen verursacht (30). Die beim Erwachsenen häufige Nephrocalcinose, in deren Gefolge oft eine Urolithiasis entsteht, ist beim Kind nur selten zu beobachten.

Beim primären HPT versagt der Regelmechanismus zwischen Thyreocalcitonin-Calcium-Parathormon. Parathormon wird unabhängig von der Calciumjonenkonzentration im peripheren Blut vermehrt sezerniert. Die Folge sind Hypercalcämie und als Folge dieser Hypercalciurie. Hyperphosphaturie und Hypophosphatämie entspringen der Parathormoneinwirkung auf die Tubuluszellen der Niere (Hemmung der Rückresorption).

Allgemein ist der Parathormonspiegel im Plasma erhöht bei:

a) Adenom der Parathyreoidea;
b) chronische Nierenerkrankungen (sekundärer Parathyreoidismus)
c) Vitamin-D resistenter Rachitis und Erhöhung des anorganischen Phosphats
d) Paraneoplastisches Syndrom = Pseudohyperparathyreoidismus (Hier ist unklar, ob Parathormon selbst oder eine

ähnliche, gleich wirksame Substanz gebildet wird)

Manche Autoren sind der Meinung, daß beim primären HPT die Calciumausscheidung auch ohne Hypercalcämie erhöht sein kann. Diese normocalcämischen Fälle sind diagnostisch sehr schwer zu erfassen. Manchmal ist aber der ionisierte Anteil des Serum-Calciums isoliert erhöht und in allen Fällen besteht eine erhebliche metabolische Azidose. Letztere könnte für eine Hemmung der Calcium-Rückresorption in der Niere verantwortlich sein. Über dieses Krankheitsbild sind nur wenige Berichte vorhanden, obwohl man die Vermutung hegt, daß der HPT eine wesentlich größere Rolle bei der Steinbildung spielt als bisher angenommen (regulativer HPT ?).

Hösli (33) fand im Krankengut der Mayo-Klinik unter 200 kindlichen Harnsteinerkrankungen 2 Fälle (entspricht 1 Prozent) infolge Erkrankung an HPT. Die Angaben für Erwachsene gehen sehr weit auseinander, sie reichen von 1,65-8 Prozent. Nach Entfernung des kausalen Faktors (Adenom, Hyperplasie) sistiert die Harnsteinbildung (6).

5. Xanthinurie

Die Xanthinurie ist eine sehr seltene Krankheit innerhalb des Purinstoffwechsels, die autosomal rezessiv vererbt wird und meist nur zu geringen Folgeerscheinungen führt (41). Sie manifestiert sich bereits im Kindesalter.

Durch Ausfall der Xanthinoxydase werden Xanthin und

Hypoxanthin nicht mehr zu Harnsäure oxydiert, sondern als solche im Urin ausgeschieden. Xanthin und Hypoxanthin sind schlechter löslich als Harnsäure und als Folge dessen kann es zur Bildung von Xanthinsteinen in den Harnwegen kommen.

Bei der Behandlung der Gicht und allen Prozessen mit überhöhter Harnsäuresynthese wird eine Xanthinurie erzeugt: die Xanthinoxydase wird durch Allupurinol kompetitiv gehemmt. Allupurinol wird dabei zu Oxypurinol abgebaut, welches ebenfalls und noch stärker als Allupurinol selbst die Xanthinoxydase hemmt! Der Effekt dieses Eingriffes: es wird weniger Harnsäure gebildet. Xanthin und Hypoxanthin erscheinen vermehrt im Harn, trotzdem ist das Auftreten von Xanthinsteinen bei der Therapie mit Allupurinol als Nebenwirkung bisher fast nicht ins Gewicht gefallen.

Über das Zustandekommen der Xanthinurie besteht noch eine andere Auffassung. Nach Dent et al. (15) soll es sich um eine Störung der tubulären Rückresorption von Xanthin handeln.Größere Studien über eine allgemeine klinische Bedeutung der Xanthinurie fehlen bisher.

Nach Royer (45) kommt es bei einer Ausscheidung von mehr als 180 mg Xanthin im Urin zur Fällung. Die normale Ausscheidung beträgt 4,9 mg/24 Std.. In der gesamten Weltliteratur wurden bis jetzt ungefähr 30 Fälle von Xanthinurie pupliziert, von denen 4 gut untersucht worden sind (41). Über Xanthinsteine im

Kindesalter wurde bis jetzt in 10 Fällen berichtet (45).

## V. OXALAT-NEPHROLITHIASIS

Tierischen Zellen fehlen Enzyme, um Oxalsäure abzubauen. Deshalb muß Oxalsäure als Substanz über die Niere ausgeschieden werden. Die normale Ausscheidung im Harn beträgt beim Erwachsenen 10-45 mg/24 Std.; Hösli (33) gibt 50 mg/24 Std. als Normalwert an. Wahrscheinlich liegen diese Werte zu hoch, insbesondere wenn man die erheblichen analytischen Schwierigkeiten des Oxalsäurenachweises dabei zugrunde legt. Hodgkinson (32) gibt für klinisch Gesunde 25 mg/die an.

50-70 Prozent aller Nierensteine enthalten als Hauptbestandteil Calciumoxalat. Übermäßige Oxalsäurezufuhr mit der Nahrung kann dafür nicht allein verantwortlich sein, da Oxalsäure sehr schlecht resorbiert wird. Wird aber eine an Oxalsäure arme Diät gereicht, so kommt es zur verstärkten - und unerwünschten - Absorption von Calcium. Man nimmt an, daß die meisten Patienten eine Störung des Oxalsäurestoffwechsels haben. Da etwa 50 Prozent der Oxalsäure aus dem Glycin stammen, muß zu dieser Aminosäure eine enge Beziehung bestehen (siehe Abbildung).

Oxalatsteine kommen beim Kind häufig vor, insbesondere bei folgenden Anomalien:

1. Idiopathische Hypercalciurie
2. Primäre Oxalose = Hyperoxalurie
3. Glycinurie

Bei der Oxalose wird zuviel Oxalsäure aus Glyoxylsäure produziert. Man unterscheidet zwei Formen von Oxalose (41):

Typ I: Der Weg der Glyoxylsäure zur alpha-hydroxy-beta-keto-Adipinsäure ist blockiert. Man findet neben vermehrter Oxalsäureausscheidung auch die Glykolsäureausscheidung erhöht.

Typ II: Hier ist der Serinstoffwechsel gestört. Aus Hydroxypyruvat wird durch eine spezifische Dehydrogenase die d-Glycerinsäure gebildet. Dasselbe Enzym katalysiert die Reduktion von Glyoxylsäure zur Glykolsäure. Bei Ausfall dieses Ferments wird weder Glykolsäure noch d-Glycerinsäure gebildet; an Stelle letzterer entsteht aus Hydroxypyruvat l-Glycerinsäure.

Das familiäre Vorkommen der Oxalose ist bewiesen, der Erbgang jedoch noch nicht vollständig klar (45).

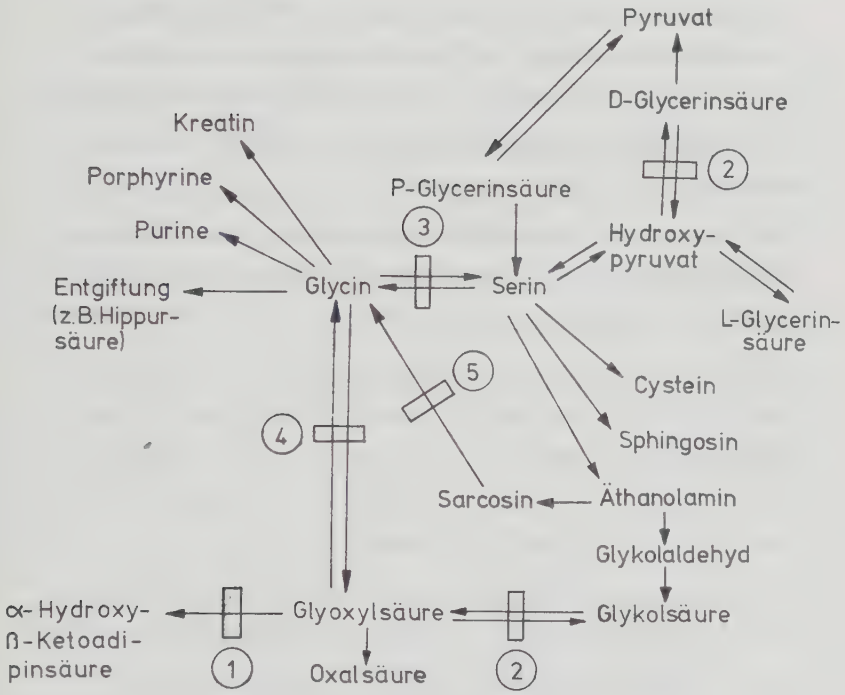
Royer (45) stellte alle bis 1960 publizierten Fälle zusammen: von 51 Patienten waren bei Beginn der Erkrankung 41 jünger als 15 Jahre. Bis auf zehn Patienten waren alle Steinträger, wobei vier älter als 15 Jahre und die restlichen sechs jünger waren.

Glycinurie wurde von de Vries et al. (17) 1957 als erbliche Erkrankung beschrieben. Der Erbgang ist dominant, die Erkrankung disponiert zum Steinbefall. Diese Hyperglycinurie wird nicht von einer Hyperglycinämie begleitet, es liegt also kein sog. "Überlaufmechanismus" vor.

Als Ursache für die Störung nimmt man eine Verminderung der Tubulären Resorption bei normaler Resorption anderer Aminosäuren an. Die Steine bestehen aus Calciumoxalat mit 0,5 Prozent Glycinanteil (49).

Die Oxalatsteinbildung hängt stark ab von der Anwesenheit anderer Mineralien im Harn. So wird die Löslichkeit von Oxalat durch Magnesium bis auf das 20fache der Löslichkeit im Wasser (im Wasser: 0,67 mg in 100 ml bei 13 Grad) erhöht, das heißt, die Fällung von Calciumoxalat im Harn kann dadurch stark gehemmt werden. Inwieweit dieser Mechanismus auch bei der Oxalatsteinbildung unter Glycinurie eine Rolle spielt, ist bisher nicht bekannt.

Abb. 2: Störungen des Stoffwechsels von Glycin und Oxalsäure
(aus Mehnert und Förster (41))




(1) Oxalose, Typ I (mit Glykolazidurie)

(2) Oxalose, Typ II

(3) Glyzinämie mit Ketoazidose

(4) Glyzinämie mit Hypooxalurie

(5) Hypersarkosinämie

## VI. INFEKT- BEDINGTE NEPHROLITHIASIS

Harnwegsinfektionen erhöhen die Neigung zur Bildung von Konkrementen, die nur gering oder nicht löslich sind. "Harnwegsinfektion" ist der Sammelbegriff für entzündliche Erkrankungen der abführenden Harnwege, die je nach Lokalisation als Cystitis, Pyelitis, Cystopyelitis, Pyelonephritis oder Cystopyelonephritis bezeichnet werden müssen.

Sie werden durch bakterielle Erreger verursacht, wobei Escherichia coli aus der Koligruppe am häufigsten vertreten ist (siehe Tabelle).

Die Altersverteilung ist charakteristisch: Je jünger ein Kind ist, desto häufiger ist die Harnwegsinfektion, wobei Säuglinge im 1. Lebensjahr und hier wiederum innerhalb der ersten 6 Lebensmonate am stärksten betroffen sind; sie stellen 45 Prozent der Erkrankten.

1-2 Prozent der Säuglinge weisen einen infizierten Harn auf, was man als Beweis für eine verstärkte Anfälligkeit in diesem Alter werten kann. Als Infektionsweg kommen hämatogener, ascendierender oder lymphogener Eintritt in Frage.

Bei einer hämatogenen Infektion liegt der Infektionsherd im Körper. Aus ihm werden Bakterien freigesetzt. Sie gelangen über das Blut in das Nierenparenchym und von dort in die ableitenden Harnwege.

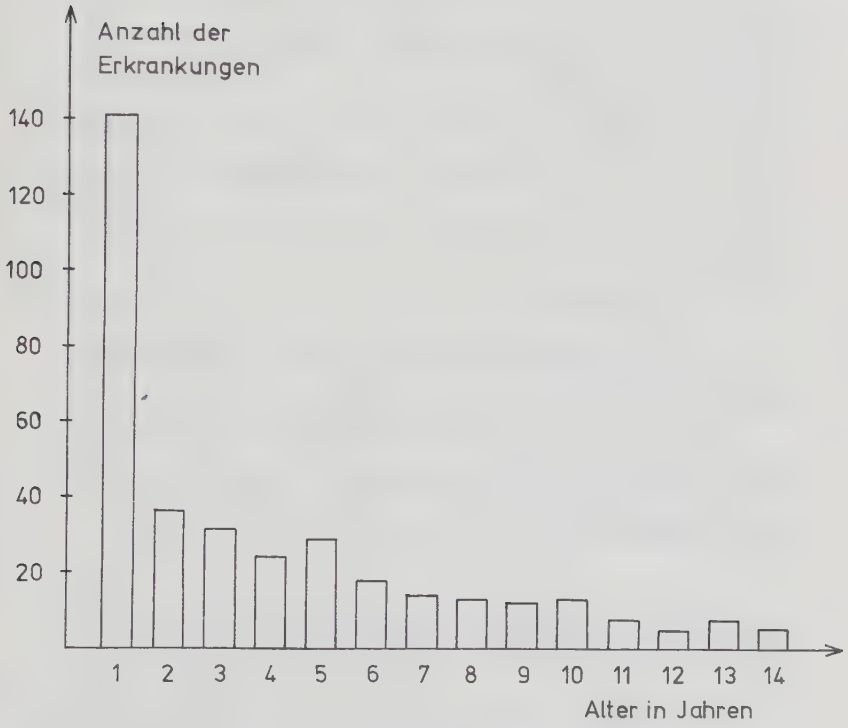
Am häufigsten kommt der ascendierende Infektionsweg vor, bei welchem Keime über Urethra und Blase bis ins Nierenbecken und ins Parenchym vordringen und meist eine Pyelonephritis verursachen. Die lymphogene Infektion wird heute als unwahrscheinlich angesehen, da Rollhäuser (44) aufgezeigt hat, daß keine direkten Lymphverbindungen zwischen Blase und Niere o. ä. bestehen.

Einer Infektion leisten Vorschub: mangelnde Hygiene, Harnstromverlangsamung (bei Reflux z. B. tritt fast immer eine Harnwegsinfektion auf), kurze Harnröhre (Mädchen), eingeschränkte natürliche Abwehr infolge gestörter Urodynamik bzw. pathologischer Wirbelbildung etc..

Tabelle 6: Häufigkeit von Urinkeimen bei Harnwegsinfektionen (aus O. H. Braun: Harnwegsinfektionen, In: Praxis der Antibiotikatherapie im Kindesalter, 2. Aufl., W. Marget, M. Kienitz; Stuttgart 1966 (40))

| Keimart | Häufigstes Vorkommen in Prozent | Grenzangaben in Prozent |
|---|---|---|
| E. coli und Coliforme | 60 | 38-80 |
| Enterokokken | 20 | 3-32 |
| Aerobacter aerogenes | 10 | 4-24 |
| Proteus | 10 | 4-13 |
| Pseudomonas | 5 | 2- 6 |
| Staphylokokken | 5 | 3- 7 |

Abb. 3: Altersverteilung bei Harnwegsinfektionen im Kindesalter
(aus Sigel (51))



Man ist heute davon überzeugt, daß ein Harnwegsinfekt durch Proteus oder Staphylokokken die Neigung zur Steinbildung beträchtlich erhöht. Ob dabei die Erreger direkt oder indirekt die Steinbildung veranlassen, wurde bisher noch nicht geklärt. Der Proteuskeim kann Harnstoff enzymatisch in Ammoniak und Kohlendioxyd spalten. Möglicherweise entsteht Ammoniumcarbonat, das zusammen mit Magnesiumsalzen und Phosphat das unlösliche "Struvit" bildet (Magnesium-Ammoniumphosphat). Besonders Proteus (98 Prozent der untersuchten Stämme), Staphylokokken (48 Prozent) und auch Pyozyaneus besitzen diese Fähigkeit, wogegen sie beim Bakterium coli nur selten vorhanden sein soll (Lit. (14) (19) (28)).

Vor allem die Proteus-Infektion löst eine Verschiebung der Harnreaktion nach der alkalischen Seite aus, was als entscheidender Faktor bei der Steinbildung angesehen wird. Die Löslichkeit der Phosphate im Harn wird sehr stark beeinträchtigt und eine spontane Nukleation optimiert.

Bestimmten Bakterien schreibt man Eigenschaften zu, die speziell die Löslichkeit bestimmter Salze im Harn beeinflussen: Colibakterien sollen die Fällung von Calciumoxalat und Harnsäure, Staphylokokken die von Struvit verursachen. Bei Phosphatsteinen konnte man sehr oft Staphylokokken im Urin nachweisen (8).

Es gibt Berichte von sog. Staphylokokkensteinen, deren Gerüst teilweise aus weißen Staphylokokken besteht (38),

diese sollen ebenfalls harnstoffspaltende Fähigkeit besitzen. Der anorganische Anteil solcher Steine besteht aus Calcium,Magnesium und Phosphaten. Es wird angenommen, daß durch Infektionen die Calciumausscheidung im Urin erhöht wird, infolge Schwächung der Tubulusfunktion bzw. Hemmung der Calcium-Rückresorption. Die Symptome sind Infektion, Hypercalciurie, Steinbildung. Gegen diese Vorstellung lassen sich auf der Grundlage nierenphysiologischer Kenntnisse schwere Einwände erheben (pH-Einfluß der Tubulusflüssigkeit etc.).

Die Entstehung der Steinmatrix soll durch Infektionen entweder verursacht oder zumindest wesentlich gefördert werden. Die Meinungen darüber gehen auseinander:

a) Die Bakterien sind selbst Grundgerüst der Matrix;
b) sie beeinflussen durch ihre Stoffwechselprodukte Säure- und Kolloidausscheidung im Urin;
c) sie wirken direkt auf die Tubuluszellen ein und veranlassen die Sekretion von Uromukoiden auf aktivem Wege oder infolge Zelluntergang;
d) sie verändern die vorhandenen Kolloide dergestalt, daß sie Harnsalze binden und damit die Steinbildung einleiten;
e) sie alkalisieren den Harn und verursachen durch Tonusminderung der oberen Harnwege eine Stase;
f) sie bilden Mucopolysaccharide, die am Aufbau der Steinmatrix beteiligt sind.

Die Nephrolithiasis des Kindes tritt nach Rohwedder (43)

bevorzugt im Kleinkindes- bzw. im Schulalter auf. Bei Jungen ist sie in 27 Prozent aller Harnwegsinfektionen vorzufinden, für Mädchen werden 7 Prozent angegeben.

Neben der Infektion der Harnwege beeinflussen auch entzündliche Erkrankungen des gesamten Körpers die Steinbildung. Es besteht z. B. ein direkter Zusammenhang zwischen hämatogener Bakterienausschwemmung und Steinentstehung. Boshamer (8) berichtet von Steinen infolge Staphylokokkeninfekt, die alle auf Knochenmarksentzündung zurückgehen; allerdings gilt diese Feststellung für Erwachsene.

Viele Autoren sehen die Bedeutung einer Infektion in der Änderung der Reaktionslage des Organismus. Sie disponieren die Niere zur Steinbildung vor allem dann, wenn Partialfunktionen der Niere bereits geschädigt sind. Eine Theorie besagt, daß Infektionen eine nerval bedingte Durchblutungsänderung der Niere hervorrufen, sekundär soll es zur Steinbildung kommen (8).

Vor längerer Zeit wurde bereits darauf hingewiesen, daß zuwenig Zufuhr von Flüssigkeit bzw. deren Verlust, ausschlaggebend für die Steinbildung sein soll. Diese Feststellung gilt besonders für geographisch heiße Zonen. Diese Ansicht wurde durch eine Untersuchung von Willnow (56) erhärtet. Er fand bei 7581 Kindersektionen 84 mal Steine in den Harnwegen. In 44 Fällen war eine Dyspepsie

bzw. eine Enterokolitis Grund- oder Begleiterkrankung. Auf Grund seiner Feststellungen konnte er eine kausale Beziehung zwischen entzündlichen Harnerkrankungen und kindlicher Harnsteinbildung nachweisen. Er betrachtet die Nierensteinbildung als sekundäre Erkrankung ausgelöst durch Stoffwechselveränderungen bei allgemeinen Erkrankungen. Eine primäre Rolle bei der Steingenese wird dem durch die Niere vermehrt ausgeschiedenen Glykoproteinen und Mukopolysacchariden zugeschrieben.

## VII. DIE KLINISCH-CHEMISCHE DIAGNOSTIK

### 1. Stoffwechselkonstellation des Urins

Der pH-Wert des Harnes liegt beim Neugeborenen bei 6,2 beim Säugling bei 6,0 (Männer haben ein pH von 5,7; Frauen von 5,8). Der pH-Wert von Kindern liegt etwa dazwischen. Diese Zahlen sind rechnerische Mittelwerte. Je nach Stoffwechsellage schwankt der pH-Wert von 4,7 (Azidose) bis zu 8,2 (Alkalose). Die täglich ausgeschiedene Urinmenge hängt von der Flüssigkeitszufuhr und der Flüssigkeitsabgabe durch die Haut und den Darm ab. Unter Berücksichtigung dieser Faktoren kommt man zu einer durchschnittlichen Tagesurinmenge, die in den einzelnen kindlichen Lebensabschnitten verschieden ist (in ml/Tag):

Tabelle 7: Durchschnittliche Tagesurinmenge in Abhängigkeit vom Lebensalter (nach Royer (45))

| Alter | Urinmenge (ml/Tag) |
|---|---|
| 1- 2 Tage | 30 - 60 |
| 3-10 Tage | 100 - 300 |
| 10-60 Tage | 250 - 450 |
| 60 Tage bis 1 Jahr | 400 - 500 |
| 1- 3 Jahre | 500 - 600 |
| 3- 5 Jahre | 600 - 700 |
| 5- 8 Jahre | 650 -1000 |
| 8-14 Jahre | 800 -1400 |

Die physikalischen Eigenschaften und die chemische Zusammensetzung des normalen Harns sind sehr variabel und durch Menge und Art der Nahrung bestimmt. Ferner unterliegt die Harnausscheidung einem Tag- und Nachtrhythmus, der auch die qualitative Zusammensetzung des Harns beeinflußt. Für die Beurteilung des Urins sind einige Harnbestandteile wichtig:

Tabelle 8: Normalwerte im Harn (nach Royer (45))

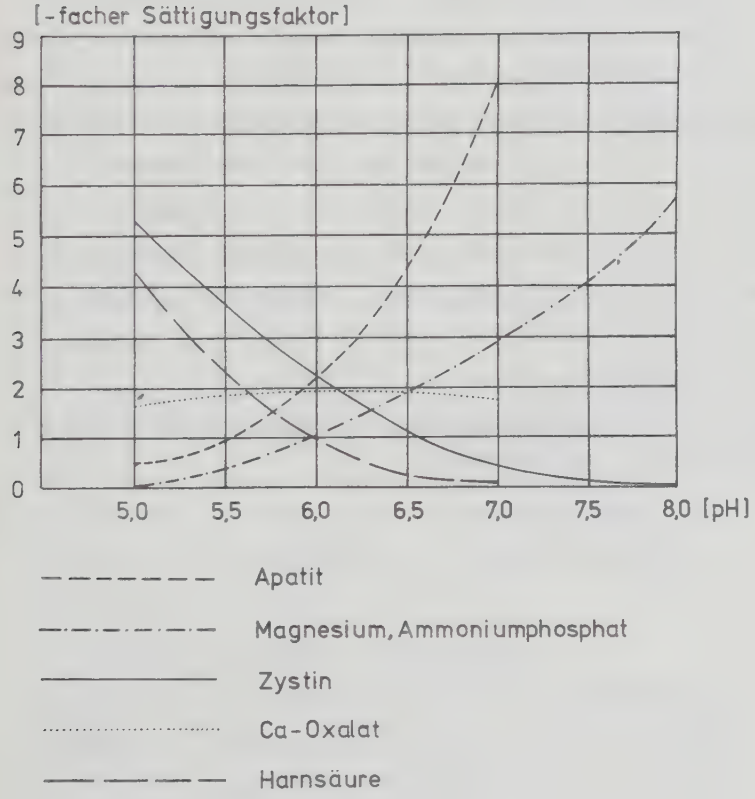
| | |
|---|---|
| Harnstoff | 300 mg/24 Std./g Nahrungseiweiß |
| Aminosäuren | 1-5 mg/kg/24 Std. |
| Ammoniak | 1-3 mAeq/kg/24 Std. |
| Titrierbare Azidität | 1-2 mAeq/kg/24 Std. |
| pH (spontan) | 5-7,5 |
| min. spez. Gewicht | 1003-1004 (100-150 mOsm/l) |
| max. spez. Gewicht | 1025-1030 (1000-1200 mOsm/l) |
| Calcium | 1-5 mg/kg/24 Std. |
| anorg. Phosphat | 15-20 mg/kg/24 Std. |
| Zitronensäure | 2-14 mg/kg/24 Std. |
| Bikarbonat | 0 wenn Urin-pH $<6,1$ |
| Natrium | ca. 1-2 mAeq/kg/24 Std. |
| Chlorid | 1 mval/kg |
| Kalium | ca. 1/4-1/3 von Natrium |

Neben den eben angeführten Stoffen sind im Harn noch viele andere Substanzen enthalten (Hormone, Lipide, Metaboliten der Stoffwechselwege, Gallesäuren etc.).

Wie aus nebenstehender Tabelle entnommen werden kann, hängt die Löslichkeit der mineralischen Harnbestandteile mit vom pH-Wert des Harns ab, also von der aktuellen Stoffwechsellage. So fällt zum Beispiel Harnsäure bei alkalischem Urin nicht aus, jedoch sofort bei azidotischer Stoffwechsellage und entsprechend tiefem Urin-pH (sog. Säurestarre).

Die Aufrechterhaltung eines konstanten Säuren-Basen-Haushaltes ist Aufgabe der Niere:
Bei azidotischer Stoffwechsellage reabsorbiert sie Bicarbonat äquimolar mit Natrium zurück. Säureanionen werden als solche ausgeschieden und entlasten weiter den Säure-Basen-Stoffwechsel, indem sie zu ihrer Ausscheidung weiterer Wasserstoffionen bedürfen ($SO_4^{--}$; $PO_4^{---}$). Bei alkalotischer Stoffwechsellage resorbiert sie von dem abgefilterten Bicarbonat möglichst wenig zurück. Ein mehr alkalischer Harn wird auch gebildet, wenn der Magen viel Salzsäure produziert. Auf diese Art dem Blut entzogene Wasserstoffionen entlasten die renale $H^+$-Elimination während der gastralen Sekretionsphase.

Abb. 4: Löslichkeit der verschiedenen Harnsalze in Abhängigkeit vom Urin-pH
( aus Boshamer (8))



Der normale Harn ist bereits mit Salzen übersättigt. Diese Übersättigung bedeutet, daß im Harn eine größere Menge Salz enthalten ist als dem Lösungsverhältnis der einzelnen Salze im Wasser entspricht. Dieser Zustand wird nur durch die Wechselwirkung der Elektrolyte und Salze erreicht. Natriumchlorid erhöht z. B. die Löslichkeit von Calciumoxalat und Calciumphosphat; Harnstoff ermöglicht einen höheren Zystingehalt. Diese Wechselwirkung wird auch Einsalzeffekt genannt (49) (51). Eine Rolle spielen ferner die sog. lyotropen Substanzen. Man versteht darunter Stoffe, die die Fähigkeit haben, lösliche und dabei wenig dissoziierte Komplexsalze zu bilden: Zitronensäure, Glukuronsäure, Glyzin, Alanin, Magnesium und Pyrophosphat sind hier in erster Linie anzuführen.

Bei der Steinbildung muß zuerst dieses labile Lösungsgleichgewicht gestört werden.

2. Funktionsprüfungen

Die Diagnostik gliedert sich in 5 Anteile:

1. Röntgenologische Untersuchung

Es stehen die intravenöse Ausscheidungsurographie bzw. Infusionsurographie, erste mit Tonographie, ferner die Miktionscystoureterographie und die retrograde Pyelographie zur Verfügung. Wichtigste Vorbedingung ist die Anfertigung eines sog. Übersichts- (Leer) bildes nach ausreichender Darmabführung.

2. Harnanalyse

a) Klinische Untersuchung

Bestimmung der aktuellen Harnreaktion des Eiweiß- und Zuckergehalts.

Mikroskopischer und kultureller Nachweis einer Bakteriurie mit Resistenzbestimmung gegenüber Antibiotika.

Untersuchung auf Leukozyt- und Erythrozyturie;

Erkennung und Beschreibung der amorphen und kristallinen Sedimentbestandteile;

b) Klinisch-biochemische Untersuchung

Bestimmung im 24 Std.-Harn von: Calcium, Magnesium, Harnsäure, Phosphat, Citrat und Aminosäuren. Ausschluß angeborener Stoffwechselstörungen (Oxalose, Zystinose, Fanconi-Syndrom). Ausschluß einer renalen tubulären Azidose durch zusätzliche Säurebelastung bzw. Kontrolle des Abfalls des Urin-pH.

3. Blutchemische Untersuchungen
Bestimmung der Elektrolyte, vor allem Calcium, Phosphat, Magnesium, Kalium.
Bestimmung der alkalischen Phosphatase und von Kreatinin/Harnstoff.

4. Nierenfunktionsproben
Prüfung des Konzentrationsvermögens
Renale Szintigraphie
Isotopen-Nephrographie
Kreatinin bzw. Phenolrotclearence (besser: Inulinclearence).

5. Harnsteinanalyse
Es konkurrieren mehrere gute Verfahren (Röntgendiffraktometrie, Thermoanalyse, Elektronenmikroskopie etc.) mit der herkömmlichen (halb) -quantitativen und qualitativen chemischen Analyse (sog. Ultzmann-Schema). Voraussetzung für jede Therapie ist die Kenntnis der mineralogischen Analyse!

ad 1) Zum röntgenologischen Untersuchungsverfahren ist zu bemerken: Es können röntgennegative Konkremente vorliegen, deren Erkennung einer großen diagnostischen Erfahrung bedarf. Ihr Anteil beträgt ca. 10-15 Prozent (Mitteleuropa). Wird neben der obligaten Leeraufnahmen auch eine Ausscheidungsurographie durchgeführt, so läßt sich der Steinnachweis meistens erbringen. In Zweifelsfällen kann die Ultraschalluntersuchung die

Entscheidung bringen: röntgennegatives Konkrement oder Zyste?.

ad 2)
Die aktuelle Harnreaktion kann bestimmt werden:

a) grober Nachweis durch handelsüblichen Streifentest;

b) elektrometrische pH-Bestimmung und Titration.

Eine Bakteriurie kann durch Schnelltest oder ein Antibiogramm nachgewiesen werden.

Spezielle Untersuchungen sind:

a) Colitest nach Griess (dieser Test ist zu 50 Prozent fehlerhaft)

b) Katalasetest

c) TTC-Test (Uro-Scheck-Test). Dieser Test kann durch Zugabe bestimmter Reagenzien verbessert werden. Er hat dann eine reduzierte Fehlerquote von ca. 2 Prozent.

Eine Keimzahl von 100 000/ml und mehr ist immer pathologisch (Addis-Count-Test). Zylinderbildungen (Leukozyten) lassen sich durch Anfärbung (Fuchsin) besser darstellen. Die Bestimmung der amorphen und kristallinen Sedimentbestandteile erfolgt mikroskopisch.

Calciumbestimmung im 24 Std. Harn: Die Sulkowitsch-Probe ist nicht aussagekräftig!
Calcium und Magnesium müssen direkt bestimmt werden (Titration, Atomabsorptionsphotometrie).
Der Zystinnachweis wird mit Cyanidnitroprussidnatrium geführt (Schnelltest) oder über eine Chromatographie des Urins.

ad 3) Die Methode der Wahl zur Bestimmung der alkalischen Phosphatase ist das Verfahren mit Paranitrophenylphosphat. Dabei wird das entstehende Spaltprodukt Paranitrophenol direkt photometrisch erfaßt. Eine orientierende Bestimmung erlaubt die Verwendung von Phosphatabstesttabletten. Wichtiger als die Gesamt-phosphatase im Serum sind aber ihre Isoenzyme (Knochen,Darm) die viel schwieriger nachweisbar sind.

ad 4) Nierenfunktionsproben

Volhard'scher-Konzentrationsversuch: Er beinhaltet große Fehlerquellen, die einerseits durch Harnbestandteile wie Eiweiß, Blut und Zucker, ferner durch die Harntemperatur, latente oder manifeste Ödeme zustande kommen. Wenn man diesen Versuch durch den Phenolrottest ergänzt, steigt seine Aussagekraft erheblich.

## VIII. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit soll einen Überblick über die Häufigkeit und Ätiologie der kindlichen Nephrolithiasis an Hand der einschlägigen Literatur geben.

Vorkommen der Nephrolithiasis in verschiedenen geographischen Regionen, epidemiologische Faktoren bei kindlichen Harnsteinleiden, Auftreten von Harnsteinen bei definierten Stoffwechselstörungen, Oxalat-Nephrolithiasis und infekt-bedingte Nephrolithiasis werden in ihren Grundzügen beschrieben. In einem weiteren Abschnitt wird die heute übliche klinisch-chemische Diagnostik dargelegt.

Nach einer kurzen Einführung folgt eine Zusammenstellung der bei der Nephrolithiasis vorkommenden Steinarten und ihre Häufigkeit bei Kindern. Es werden ferner Theorien über die Harnsteinentstehung vorgelegt.

Ein weiteres Kapitel befaßt sich mit Beziehungen zwischen epidemiologischen Faktoren und Steinbildung und mit kindlicher Nephrolithiasis beim Vorliegen von definierten Stoffwechselstörungen. Im einzelnen werden erläutert: Hypercalciurie, chronisch-idiopathische tubuläre Azidose, primären Hyperparathyreoidismus und Xanthinurie.

Da Oxalatsteine bei Kindern relativ häufig zu finden sind, wird die kindliche Oxalat-Nephrolithiasis in

einem eigenen Abschnitt (V) vorgestellt, wobei der Oxalsäurestoffwechsel mit seinen Störungen im Vordergrund steht, jedoch auch die Verbindung zur idiopahtischen Hypercalciurie nicht unbeachtet bleibt.

Die Besonderheiten der infektiös bedingten Nephrolithiasis werden ausgiebig beschrieben, da ihnen beim Kind eine vorrangige Rolle zukommt.

## IX. LITERATURVERZEICHNIS


1. Aberle.B.; Die Nierensteinkrankheit beim Kind; Urologe 7, 279-282, 1968.
2. Albright, F.; Burnett, C. H.; Parson, W.; Reifenstein, E. C. J. and A. Roos; Osteomalacia and late rickets. Medicine 25, 399, 1946.
3. Albright, F.; Henneman, P. H. and A. P. Forbes; Idiopathic hypercalciuria; J. Clin. Endocrinol. 13, 860, 1953.
4. Bass, H. N. and B. Emanuel; Nephrolithiasis in childhood; The Journal of Urology 95, 749, 1966..
5. Bichler, K. H. und D. Wagner; Quantitative Uromukoidbestimmung bei Steinkranken; verb. Bericht Dtsch. Ges. Urol., Aachen, 282, 1973.
6. Bickel, C.; Infantilisme et lithiase renale chez un enfant de 13 ans atteint d'adenome parathyreoidien; Helv. med. Acta 12, 276, 1945.
7. Bjernulf, A.; Hall, K.; Sjögren, B. and J. Werner; Primary hyperparathyroidism in children; Acta Paediat. Scand. 59, 249, 1970.
8. Boshamer, K.; Handbuch der Urologie X; Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg 1961.
9. Boyce, W. H.; The renal tubule in the genesis of renal calculi. Proc. 3 rd. int. Congr. Nephrol. Washington 1966; Karger, Basel-New York, Vol. 2, 354-363, 1967.

10. Boyce, W. H.; Organic matrix of native human urinary concretions. In: Renal Stone Research Symposium; Hodgkinson und Nordin; J u. A. Churchill LTD.; London 1968.

11. Brown, R. J. K.; A clinico-pathological study of cystinosis in two siblings; Arch. Dis. Childh. 27, 428, 1952.

12. Bugbee, H. G.; Recurring pyelonephritis as an etiologic factor in nephrolithiasis; Trans. Amer. Ass. gen. urin. Surg. 25, 121, 1932.

13. Campbell, M. F.; Urinary calculi in infancy and childhood; J. A. M. A. 94, 1753, 1930.

14. Carrol, G. and R. V. Brennan; The role of infection in nephrolithiasis; J. Urol. (Baltimore) 68, 88, 1952.

15. Dent, C. E. and G. R. Philpot; Xanthinuria; Lancet 1, 182, 1954.

16. De Toni, G.; Un nouveau syndrome dysmétabolique et dysendocrine; Ann. paediat. 182, 63, 1954.

17. De Vries, A.; Atsmon, A. and M. Frank; Uric Acid Lithiasis; Elsevier Publ. Comp. 1963.

18. Doc. Geigy; Wissenschaftliche Tabellen, 7. Auflage 1969.

19. Earlam, M. M. S.; Ureasplitting staphylococci in urinary tract infections; Brit. J. Urol. 2, 233, 1930.

20. Eckstein, H. B.; Endemic urinary lithiasis in turkish children. Arch. Dis. Childhood 36, 137, 1961.

21. Fanconi, A.; Idiopathische Hypercalciurie im Kindesalter; Helv. paed. Acta 18, 306, 1963.

22. Fanconi, A. et A. Prader A.; Les insuffisiances staturales d' origine métabolique. Rapport de la VI$^{e}$ Réunion d' Endocrinologistes de Langue francaise; Bruxelles (1961), Paris (1961); Doin et Masson Ed., p. 107.

23. Fanconi, A. et A. Prader; Ein Fall von idiopathischer renaler tubulärer Acidose (Albright-Syndrom); Helv. paed. Acta 16, 609, 1961.

24. Götzen, F. J.; Zur Steinerkrankung im Kindesalter; Z. Urol. 51, 292, 1958.

25. Gossmann, W.; The current urinary stone wave in Central Europe; Brit. J. Urol. 10, 46, 1938.

26. Hager, B. H. and T. B. Magath; The etiology of incrusted cystitis with alkaline urine; J. Amer. med. Ass. 85, 1352, 1925.

27. Harrison, H. E.; Chisholm, M. D. and H. C. Harrison; Congenital tubular acidosis; Am. J. Dis. Child. 96, 588, 1958.

28. Hellström, J.; Staphylococc. stones, a clinical study of 90 cases; Acta chir. scand. Suppl. 46, 101, 1936.

29. Hesse, F. und E. Grundler; Harnsteine im Kindesalter; Ztschr. Urol. 50, 357, 1957.

30. Hey, D. und K. Seim; Primärer Hyperparathyreoidismus im Kindesalter; Klin. Pädiat. 184, 200, 1972.

31. Hodgkinson, A. and B. E. C. Nordin; Renal Stone Research Symposium; J. + A. Churchill Ltd., London 1968.

32. Hodgkinson, A. and R. Wilkinson; Plasma oxalate concentration and renal excretion of oxalate in man; Clin. Sci. 46, 61 - 73, 1974.

33. Hösli, P. O.; Die Nephrolithiasis und ihre Bedeutung im Kindesalter; Mod. Probl. Pädiat. 6, 470 - 493, 1960.

34. Huth, E. J.; Maycock, R. L. and R. M. Kerr; Hyperthyroidisme associated with renal tubular acidosis. Am J. Med. 26, 818, 1959.

35. Jurow, S. S. and Warthen R. G.; Renal hyperchloremic acidosis with nephrocalcinosis and renal rickets in a 6 years old boy; Pediatrics 16, 67, 1955.

36. Keyser, L. D. and C. D. Smith; J. Urol. (Baltimore) 62, 807, 1949.

37. Knapp, E. L.; Factors influencing the urinary excretion of calcium; J. Clin. Invest. 26, 182, 1947.

38. Lelong, M.; Paupe, J.; Gentil, C.; Colin, J. et P. Canlorbe; La calciurie physiolique du nourisson; Semaine Hop. Paris (Ann. Péd.) 38, 1125, 1962.

39. Lett, H.; Brith. J. Urol. 8, 205, 1936.

40. Marget, W. und M. Kienitz; Praxis der Antibiotikatherapie im Kindesalter; 2. Auflage Thieme, Stuttgart 1966.

41. Mehnert, H. und H. Förster; Stoffwechselkrankheiten; Thieme, Stuttgart 1970.

42. Pitts, H. H.; Schulte, J. W. and D. R. Smith; Nephrocalcinosis in a father and three children; J. Urol. 73, 208, 1955.

42a. Robertson, W. G. and M. Peacock; Calcium oxalate crystalluria and inhibitors of crystallysation in recurrent renal stone formes; Clin. Sci. 43, 499 - 506, 1972.

43. Rohwedder, H. J.; Ätiologie und Pathogenese der Pyelonephritis; In: Die Pyelonephritis; Losse H. und M. Kienitz; Thieme, Stuttgart 1966.

44. Rollhäuser, H.; Bedeutung der Lymphwege bei der Entstehung d. Pyelonephritis; In: Pyelonephritis; Losse H. und M. Kienitz; Thieme Verlag, Stuttgart 1967.

45. Royer, P.; Habib, R. et H. Mathieu; Nephrologie im Kindesalter; Thieme, Stuttgart 1967.

46. Royer, P.; Explorations biologique du metabolisme calcique chez l' enfant; Helvet. paediati Acta 16, 320, 1961.

47. Rubin, M. J.; Calcagno, P. L. and B. C. Rubben; Renal excretion of hydrogen ions; J. Pediat. 59, 848, 1961.

48. Saied, H. et M. Bardier; La lithiasme urinaire de l'enfant; Ann. Urol. 5, 151 - 159, 1971.

49. Schmidt; In: Sigel A.; Lehrbuch der Kinderurologie; Thieme, Stuttgart 1971.

50. Schwille, P. O. und A. Sigel; Die renale tubuläre Acidose aus klinisch-urologischer Sicht; Der Urologe 11, 196, 1972.

51. Sigel, A.; Lehrbuch der Kinderurologie; Thieme, Stuttgart 1971.

52. Staemmler, M.; Beitrag zur Entstehung von Nierensteinen; Zschr. für Urol. 3 - 16, 1959.

53. Twinem, F. P. and B. B. Longdon; Surgical treatment of urinary calculi; J. Urol. (Baltimore) 66, 201, 1951.

54. Uehlinger, E.; Hypercalcämie-Syndrome; MMW 15, 692, 1964.

55. Uehlinger, E.; Die Regulation des Calciumstoffwechsels und primärer Hyperparathyreoidismus; MMW 15, 685, 1964.

56. Willnow, U.; Nephrolithiasis im Säuglings- und Kindesalter; Dtsch. Med. Wschr. 37, 1668 - 1674, 1967.

57. Zapp, E.; Urologie des Kindesalters; Enke, Stuttgart 1967.

LEBENSLAUF

Am 4. 12. 47 wurde ich, Peter Hild, in Passau als erster Sohn des Arztes Dr. Peter Hild und seiner Ehefrau Hermine, geb. Danner, geboren.

Von September 1954 bis Juli 1958 besuchte ich die Volksschule Neustadt/Donau, von September 1958 bis Juli 1960 das Humanistische Gymnasium Neuburg/Donau. September 1960 wechselte ich an das Realgymnasium St. Nepomuk in Rohr/Ndb., wo ich im Juli 1967 die Reifeprüfung bestand. Oktober 1967 bis Oktober 1968 leistete ich meine Wehrdienstzeit in München ab, während der ich die Sanitätsprüfung ablegte. Ab Wintersemester 1968/69 studierte ich an der Universität Erlangen-Nürnberg Medizin und bestand dort am 31. Juli 1969 die naturwissenschaftlich- ärztliche Vorprüfung und am 12. 3. 1971 die ärztliche Vorprüfung . Im Wintersemester 71/72 studierte ich an der Universität Graz-Österreich, im Sommersemester 72 wieder an der Universität Erlangen-Nürnberg.

Im Wintersemester 72/73 begann ich das Studium der Zahnmedizin.
Mein Medizinstudium werde ich im August 1974 mit dem Staatsexamen abschließen.
Die vorliegende Arbeit wurde von mir in der Zeit zwischen Mai 1973 und März 74 in der Urologischen Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik angefertigt.